

Prognostický význam hodnotenia endotelovej dysfunkcie

DANA ŠKULTÉTOVÁ, IGOR RIEČANSKÝ*, SLAVOMÍRA FILIPOVÁ*, JÁN ŠKULTÉTY**
Bratislava, Slovenská republika

ŠKULTÉTOVÁ D, RIEČANSKÝ I, FILIPOVÁ S, ŠKULTÉTY J. **Prognostický význam hodnotenia endotelovej dysfunkcie.** *Cardiol* 2004;13(4):216–219

Endotelová dysfunkcia má významnú úlohu v rozvoji a klinickej manifestácii aterosklerózy. Endotelová dysfunkcia sa považuje za barometer cievneho zdravia. Endotelová dysfunkcia sa používa ako marker nežiaducej kardiovaskulárnej prognózy. Neinvasívne a invazívne meranie endotelovej funkcie umožňuje sledovať poruchu endoteldependentnej a endotelindependentnej vazodilatácie v koronárnych a periférnych artériách. Ateroskleróza je zápalové ochorenie a ukazovateľ zápalu (ako sú C-reaktívny proteín, prozápalové cytokíny) sa používajú pri predpovedaní kardiovaskulárneho rizika. Vysoko senzitívny C-reaktívny proteín (hs-CRP) je nezávislý prediktor infarktu myokardu, mozgovej príhody a vaskulárneho úmrtia. Tumor nekrotizujúci faktor- α , prozápalový cytokín, môže znižovať myokardiálnu kontraktilitu. Prozápalové cytokíny sa spolupodieľajú na destabilizácii a ruptúre aterosklerotického plaku. Transformujúci rastový faktor- β patrí medzi protizápalové cytokíny. Transformujúci rastový faktor- β svojimi účinkami ovplyvňuje stabilitu aterosklerotického plaku. Endotel je multifunkčný orgán. Otázkou je, či zlepšenie endotelovej funkcie zníži morbiditu a mortalitu podmienenú aterosklerotickým ochorením.

Kľúčové slová: endotelová dysfunkcia – neinvasívne a invazívne meranie – vysoko-senzitívny C-reaktívny proteín – tumor nekrotizujúci faktor- α – transformujúci rastový faktor- β

SKULTÉTOVA D, RIEČANSKY I, FILIPOVA S, SKULTÉTY J. **The prognostic impact of endothelial dysfunction evaluation.** *Cardiol* 2004;13(4):216–219

Endothelial dysfunction plays an important role in the development and clinical manifestation of atherosclerosis. Endothelial dysfunction has been defined as the barometer of vascular health and it may serve as a marker of an unfavorable cardiovascular prognosis. Noninvasive and invasive testing of endothelial dysfunction allows the evaluation of impairment of endothelium dependent and endothelium independent vasodilation in coronary and peripheral arteries. Atherosclerosis is an inflammatory disease and the markers of inflammation (such as C-reactive protein, proinflammatory cytokines) are used for cardiovascular risk prediction. High sensitive C-reactive protein (hs-CRP) is an independent predictor of myocardial infarction, stroke and vascular death. CRP is an indirect marker of endothelial function. Tumor necrosis factor- α , a proinflammatory cytokine, may depress myocardial contractility. Proinflammatory cytokines are involved in the destabilization and disruption of the atherosclerotic plaque. Transforming growth factor- β belongs among to antiinflammatory cytokines. The effects of transforming growth factor- β influence the stability of the atherosclerotic plaque. Endothelium is a multifunctional organ. The question whether improvement in endothelial function will reduce morbidity and mortality due to atherosclerotic disease is still open.

Key words: Endothelial dysfunction – Noninvasive and invasive testing – High sensitive C-reactive protein – Tumor necrosis factor- α – Transforming growth factor- β

Endotelová dysfunkcia ako systémové ochorenie plní rozhodujúcu úlohu pri rozvoji, progresii a klinickej manifestácii aterosklerózy. Je výsledkom pôsobenia všetkých aterogénnych a ateroprotektívnych faktorov. V súčasnosti sa považuje za vynikajúci barometer cievneho zdravia (1). Cievny endotel je aktívny parakrinný, endokrinný a autokrinný orgán, ktorý reguluje cievny tonus a udržuje cievnu homeostázu. Porucha rovnováhy sa prejavuje v nedostatočnej vazodilatácii, závislej od endotelu, kde dominujúce postavenie má nitrid oxid (NO) a v prevahe pôsobenia vazokonstrikčných faktorov (2,3). Aktivovaný endotel sa vyznačuje zápalovými, proliferáčnymi a prokoagulačnými vlastnosťami. Endotelová dysfunkcia vzniká vo včasných štádiách aterosklerózy, kedy poruchy v reaktivite cievy predchádzajú štrukturálne zmeny cievnej steny. Pri kardiovaskulárnych chorobách doplnia meranie endotelovej dysfunkcie diagnostické spektrum vyšetrení. Stanovenie endote-

lovej dysfunkcie umožňuje z prognostického hľadiska poukázať na riziko vzniku kardiovaskulárnych chorôb. Keďže endotelová dysfunkcia je reverzibilná, jej meranie môže odrzkadliť i efektívnosť liečby.

V práci sa zameriavame na význam hodnotenia endotelovej dysfunkcie z prognostického hľadiska.

Rizikové faktory aterosklerózy

Všetky známe rizikové faktory aterosklerózy, ako sú dyslipoproteinémia, hypertenzia, diabetes mellitus, fajčenie, vek, menopauza, hyperhomocysteinémia, sú spojené s endotelovou dysfunkciou. Obdobne zvýšený hemodynamický stres, ktorý vzniká v mieste vetvenia artérií, aktivuje endotelové bunky skôr, ako sa zistia aterosklerotické lézie (2). Kardiovaskulárne rizikové faktory aktivujú množstvo prooxidáčnych génov v bunkách cievnej steny, čo spôsobuje zvýšenú tvorbu reaktívnych kyslíkových radikálov. Súčasne sa aktivuje tkanivový renín-angiotenzínový systém a z endotelu sa uvoľňujú rastové faktory, chemotaktické látky, adhezívne molekuly a aktivujú sa prozápalové cytokíny (4). Rozsah poruchy endotelovej funkcie môže kolísť medzi

Z Kardiologickej kliniky Slovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, *Katedry kardiológie FZŠS Slovenskej zdravotníckej univerzity a **I. Chirurgickej kliniky Lekárskej fakulty UK a Fakultnej nemocnice v Bratislave
Do redakcie prišlo dňa 27. apríla 2004; prijaté dňa 18. júna 2004

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Dana Škultétovej, Kardiologická klinika, SÚSCH, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, e-mail: skultety@susch.sk

rozličnými rizikovými faktormi. Predpokladá sa vzťah medzi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a endotelovou dysfunkciou v koronárnej a periférnej cirkulácii (5). Koronárna endotelová dysfunkcia sa prejavuje ischemiou myokardu. Ateroskleróza postihuje predovšetkým veľké epikardiálne artérie, aterosklerotické faktory môžu viesť aj k mikrovaskulárnej endotelovej dysfunkcii pri hemodynamicky nevýznamnom náleze na epikardiálnych artériách (6). Endotelová dysfunkcia má rozhodujúce postavenie pri patogenéze akútnych koronárnych syndrómov, akými sú nestabilná angína pectoris a akútny infarkt myokardu (7). Koronárna i periférna endotelová dysfunkcia sa významnou mierou uplatňuje pri modulácii progresie srdcovej a cievnej remodelácie pri srdcovom zlyhaní (8). Obdobne má dominantné postavenie pri rozvoji periférnej artériovej choroby. Vazodilatácia, navodená prietokom krvi (flow mediated vasodilation, FMD) ako ukazovateľ endotelovej dysfunkcie, je nezávislým prognostickým ukazovateľom popri členkovo-brachiálnom indexe (1).

Neinvazívne a invazívne meranie endotelovej funkcie

Testy na sledovanie endotelovej dysfunkcie hodnotia predovšetkým poruchu endoteldependentnej dilatácie. Pri kvantitatívnej koronárnej angiografii sa merajú zmeny šírky artérie po podaní endoteldependentných vazodilatátorov, akými sú acetylcholin (ACh), bradykinín, substancia P, serotonin a inhibitory NO syntázy. Kým u zdravých ľudí dôjde po intrarteriovom podaní k vazodilatácii, u chorých je odpoveď oslabená alebo dochádza k vazokonstrikcii. Pri nepriamom meraní sa sleduje odpoveď na vonkajšie sympatikové stimuly, napríklad pri chladovom teste. Na vyšetrenie malých koronárnych artérií sa využívajú intravaskulárne dopplerovské techniky (9, 10). Nevýhodou týchto metód je ich invazivnosť. Do popredia sa preto dostávajú neinvazívne metódy, ktoré sú zamerané na sledovanie periférnej endotelovej dysfunkcie. Zistilo sa, že porucha endoteldependentnej dilatácie brachiálnej artérie je dôsledkom poruchy endotelu v koronárnej cirkulácii (5). Pri ultrasonografii brachiálnej artérie sa hodnotí FMD počas reaktívnej hyperémie po prechodnej kompresii artérie. Šmykové napätie (shear stress) zvyšuje uvoľnenie NO s následnou dilatáciou artérie. Na meranie endotelovej funkcie predlaktia sa využíva strain-gauge pletyzmografia (11).

Rozličné štúdie poukazujú na vzťah medzi endotelovou dysfunkciou v koronárnej a periférnej cirkulácii a prognózou pacienta (tabuľka 1). Schächinger a spol. (12) sledovali koronárnu vazoreaktivitu u 147 pacientov. Endoteldependentnú dilatáciu hodnotili po podaní ACh, po chladovom teste a po zvýšení krvného toku. Endotelindependentnú dilatáciu hod-

notili po podaní nitroglycerínu (NTG). U 16 pacientov počas sledovaného obdobia (medián 7,7 roka) došlo k vzniku akútnej kardiovaskulárnej príhody (náhla srdcová smrť, nestabilná angína pectoris, infarkt myokardu, mozgová príhoda, nevyhnutnosť perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastiky (PTCA) a revaskularizačných výkonov na srdcových a periférnych artériách). Porucha endoteldependentnej a endotelindependentnej vazodilatácie sa spájala podľa Kaplan-Meyerovej analýzy so zvýšenou incidenciou kardiovaskulárnych príhod. Všetky tri testy, ktoré hodnotili vazodilatáciu, závisli od endotelu, sa ukázali ako nezávislé prognostické ukazovatele kardiovaskulárnych príhod. Suwaidi a spol. (13) sledovali poruchu endotelovej funkcie u 157 pacientov s miernou formou ischemickej choroby srdca (ICHS). ICHS kvantifikovali pomocou koronarografie, pri ktorej stenózy nepresahovali 40 % lúmenu cievy. Vazodilatačnú odpoveď hodnotili po podaní ACh, adenozinu, NTG a pomocou intrakoronárneho ultrazvuku. Pacientov podľa odpovede na ACh rozdelili do troch skupín s normálnou endotelovou funkciou (n = 83), s miernou endotelovou dysfunkciou (n = 32) a so závažnou dysfunkciou (n = 42). V prvých dvoch skupinách počas 28 mesiacov nedošlo ku vzniku akútnych koronárnych príhod. V tretej skupine sa vyskytlo 10 akútnych kardiálnych príhod (infarkt myokardu, náhla srdcová smrť, nevyhnutnosť chirurgickej revaskularizácie myokardu alebo PTCA). V tejto skupine bola závažná endotelová dysfunkcia ukazovateľom rizika vzniku kardiálnych príhod, aj keď na koronárnych artériách neboli významné stenózy. Halcox a spol. (14) sledovali u 308 pacientov koronárnu endotelovú funkciu na epikardiálnych tepnách a na rezistentných tepnách po podaní ACh

Tabuľka 1 Štúdie na prognostické hodnotenie koronárnej a periférnej endotelovej dysfunkcie (upravené podľa 9)

Table 1 Studies on the prognostic effects of coronary and peripheral endothelial dysfunction (Modified according to 9)

Autor (Author)	n	Počet príhod (Number of events)	Parametre spojené s príhodou (Parameters associated with events)
Schächinger et al. ¹²	147	16	epikardiálne aa. – ACh, CHT, FMD, NTG (Epicardial aa. – ACh, CPT, FMD, NTG)
Suwaidi et al. ¹³	157	10	epikardiálne a rezistentné aa. – ACh (Epicardial and resistant aa. – ACh)
Halcox et al. ¹⁴	308	35	epikardiálne a rezistentné aa. – ACh (Epicardial and resistant aa. – ACh)
Perticone et al. ¹¹	225	29	krvný prietok predlaktím – ACh (Forearm blood flow – ACh)
Gokce et al. ¹⁵	187	45	FMD a. brachialis (Brachial FMD)

aa. – artérie (Arteries), ACh – acetylcholin (Acetylcholine), CHT – chladový test (Cold pressor testing), FMD – vazodilatácia navodená prietokom (Flow mediated vasodilation), NTG – nitroglycerín (Nitroglycerine)

a nitroprusidu sodného. 132 pacientom sa koronarograficky potvrdila ICHS. U 176 pacientov sa vyskytol normálny koronarografický nález. V priebehu sledovaného obdobia 46,3 mesiaca vznikla u 35 pacientov akútna kardiovaskulárna príhoda (náhla srdcová smrť, infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda, nestabilná angína pectoris). Porucha vazodilatačnej odpovede po ACh sa ukázala ako nezávislý kardiovaskulárny prognostický marker. Tento vzťah pritom nezávisí od diagnostikovanej ICHS. Perticone a spol. (11) sledovali u 225 pacientov s artériovou hypertenziou mikrovaskulárnu dysfunkciu endotelu na predlakti po podaní ACh a po nitropruside sodnom. V priebehu obdobia, priemerné sledovanie 31,5 mesiaca, došlo k 29 kardiovaskulárnym príhodám, (kardiálnych $n = 19$, cerebrovaskulárných $n = 9$ a jedna periférna artériová komplikácia). Najvyšší výskyt kardiovaskulárných príhod bol v skupine pacientov s najhoršou endoteldependentnou dilatáciou. Gokce a spol. (5) posudzovali endotelovú dysfunkciu na brachiálnej artérii pomocou ultrasonografie. U 187 pacientov, ktorých pripravovali na angiochirurgický zákrok, určovali krátkodobé pooperačné kardiovaskulárne riziko. V priebehu 30 dní sa u 45 pacientov vyskytla akútna kardiálna príhoda. U týchto pacientov sa zistila významne znížená vazodilatacia, závislá od endotelu. Senzitivita merania endotelovej funkcie bola 95 %, špecificita 37 % a negatívna prediktívna odpoveď 98 % pre vznik akútnych kardiovaskulárných príhod.

Uvedené testy neumožňujú odzrkadľovať iné parametre endotelovej funkcie, ako sú antitrombotické, metabolické a protizápalové vlastnosti endotelu. Predpokladá sa, že poškodenie endotelu s malým rozsahom narušuje jednu alebo dve vlastnosti endotelu, kým rozsiahlejšie poškodenie postihuje viaceré alebo až všetky funkcie endotelu (10).

Zápal a endotelová dysfunkcia

Kombinácia endotelovej dysfunkcie a zápalu má dôležitú úlohu vo všetkých štádiách aterosklerózy. Zápalové mediátory a prozápalové cytokíny sa podieľajú na progresii aterosklerotického plaku, podporujú jeho nestabilitu, čím zvyšujú riziko ruptúry (15). Zápalové ukazovatele sa používajú ako prognostické markery kardiovaskulárných príhod i v neprítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia. V štúdiu Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) sledovali interleukín-6 (IL-6), C-reaktívny proteín (CRP) a tumor nekrotizujúci faktor- α (TNF- α). Jedinci s vysokými hodnotami všetkých troch markerov mali najvyššie riziko kardiovaskulárných príhod. IL-6 sa v štúdiu ukázal ako najsilnejší ukazovateľ kardiovaskulárneho rizika. Tento cytokín sa vyznačuje širokým spektrom svojho pôsobenia. Ovplyvňuje doštičky, endotel, faktory metabolizmu a koagulácie (16).

IL-6 stimuluje uvoľnenie CRP z hepatocytov. CRP patrí medzi reaktanty akútnej fázy (17). Keďže štandardné testy neumožňujú hodnotiť nízke hladiny CRP, na určenie kardiovaskulárneho rizika sa odporúča stanoviť CRP metódou s vysokou senzitivitou (hs-CRP). CRP aktivuje endotelové bunky. Cestou endotelovej NO syntázy znižuje tvorbu NO. Stimuluje uvoľnenie adhezívnych molekúl, endotelínu-1, monocytového chemotaktického proteínu-1. Ukázalo sa, že podporuje apoptózu endotelových buniek a inhibuje angiogénu (18). CRP sa nachádza v aterosklerotických plakoch, kde spolu s ostatnými zápalovými elementami podporuje nestabilitu plaku a zvyšuje riziko ruptúry (19). Zvýšené hladiny hs-CRP sú spojené s dvojnásobne zvýšeným rizikom vzniku cievnnej mozgovej príhody a periférneho artériového ochorenia, trojnásobne zvýšeným rizikom vzniku infarktu myokardu. Štúdia Heart Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) ukázala, že kombinovaná hormonálna substitučná liečba zvyšuje hodnoty hs-CRP, čo môže mať za následok zvýšený výskyt vaskulárných príhod (20, 21). TNF- α spolu s ostatnými prozápalovými cytokínmi, ako sú interleukín-1 (IL-1) a IL-6 zohráva významnú úlohu pri progresii chronického srdcového zlyhania. Vysoké koncentrácie TNF- α podporujú pri pokročilom srdcovom zlyhaní vývoj ľavokomorovej dysfunkcie, pľúcneho edému, ľavokomorovej remodelácie a kardiomyopatie (22, 23). Vysoké koncentrácie TNF- α sa podieľajú na progresii endotelovej dysfunkcie (24). TNF- α znižuje fyziologickú tvorbu NO a naopak stimuluje uvoľnenie indukovateľnej NO syntázy, čím dochádza k nadmernej tvorbe NO, ktorá má toxické účinky. Súčasne zvyšuje uvoľnenie superoxidových aniónov, čím skraca životnosť NO (25). TNF- α podporuje apoptózu. Hlavným zdrojom jeho tvorby sú makrofágy, ale za určitých okolností môžu aj aktivované endotelové bunky tvoriť TNF- α (26). TNF- α má krátky polčas rozpadu, preto sa v diagnostike využíva stanovenie solubilných receptorov TNF (sTNF-Rc). Hodnoty sTNF-Rc korelujú s TNF- α (27).

Transformujúci rastový faktor- β (TGF- β) patrí do skupiny protizápalových cytokínov. Zvyšuje akumuláciu kolagénu v aterosklerotickom plaku a stimuluje rast buniek hladkej svaloviny, čím podporuje stabilitu plaku (15). TGF- β sa podieľa na rozvoji fibrózy myokardu a na vzniku diastolickej dysfunkcie pri tlakovom preťažení srdca (28). U 35 chorých s ICHS sa ultrasonograficky zistila porucha endoteldependentnej dilatácie arteria brachialis. Súčasne sa zistili signifikantne zvýšené hodnoty TGF- β (29). V inom sledovaní s 25 hypertonikmi sa zistili významne zvýšené hodnoty TGF- β . Hodnoty TGF- β boli vyššie u tých chorých, kde ultrasonograficky namerali zvýšený intimomediálny index arteria carotis communis. sTNF-RI, sTNF-RII sa oproti zdravej kontrolnej skupine významne nezvýšili. Pozorovala sa nepriama korelácia medzi sTNF-Rc a TGF- β (30).

Záver

Endotelová dysfunkcia ako systémové ochorenie má kľúčové postavenie v celom procese aterosklerózy. Neustále sa rozvíjajúca neinvazívna i invazívna diagnostika umožňuje hodnotiť závažnosť endotelovej dysfunkcie, najmä poruchy vazomotorickej funkcie. V štúdiách zameraných na sledovanie endotelovej dysfunkcie z prognostického hľadiska sa ukázala dobrá výpovednosť vzhľadom na riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod. Endotel je multifunkčný orgán, preto je vhodné diagnostiku endotelovej dysfunkcie doplniť o sledovanie humorálnych parametrov, kde sa dostávajú do popredia zápalové ukazovatele. Pri mnohých liekoch sa dokázal priaznivý vplyv na obnovu endotelovej funkcie. Ostáva otázkou, či sa úprava endotelovej funkcie prejaví na znížení kardiovaskulárnej morbidita a mortality (7).

Literatúra

1. Brevetti ED, Silvestro A, Schiano V, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease. Additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003;108:2093–2098.
2. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function. Nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003;108:2049–2053.
3. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
4. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* 2003;91:19H–24H.
5. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation* 2002;105:1567–1572.
6. Zeiher AM, Krause T, Schächinger V, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;91:2345–2352.
7. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168–175.
8. Katz SD. Mechanisms and implications of endothelial dysfunction in congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:259–264.
9. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108:2054–2059.
10. Willerson JT, Kereiakes DJ. Endothelial dysfunction. *Circulation* 2003;108:2060–2061.
11. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191–196.
12. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–1906.
13. Suwaidi JAI, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948–954.
14. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653–658.
15. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–372.
16. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events. Results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108:2317–2322.
17. Yeh ETH, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein. *Circulation* 2003;107:370–372.
18. Person TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American heart association. *Circulation* 2003;107:499–511.
19. Yeh ETH, Anderson HV, Pasceri V, et al. C-reactive protein. Linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation* 2001;104:974–975.
20. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813–1818.
21. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–369.
22. Shan K, Kurrelmeier K, Seta Y, et al. The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:218–223.
23. Testa M, Yeh M, Lee P, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:964–971.
24. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart. *Circ Res* 2002;91:988–998.
25. Blumm A, Miller H. Role of cytokines in heart failure. *Am Heart J* 1998;135:181–186.
26. Imaizumi T, Itaya H, Fujita K, et al. Expression of tumor necrosis factor- α in cultured human endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide or interleukin-1 α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:410–415.
27. Frauenberger P, Walli AK, Seidel D. Stellenwert von Zytokinen in der Sepsis-Diagnostik. *Infusionsther Transfusionsmed* 1996;23:109–116.
28. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. Transforming growth factor- β function blocking prevents dysfunction in pressure-overload rats. *Circulation* 2002;106:130–135.
29. Škultétyová D, Filipová S, Riečanský I, et al. Hodnotenie endotelovej dysfunkcie a transformujúceho rastového faktora- β u pacientov s ischemickou chorobou srdca. *Lek Obz* 2003;52:276–278.
30. Škultétyová D, Filipová S, Desser L, et al. Tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta in patients with hypertension. In: *Cardiovascular Diseases 2002 – Proceedings from 2nd International Congress on Cardiovascular Diseases (Edited)*. Bologna: Monduzzi Editore S.p.A., Medimond Inc. 2002:pp.1–4.